



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE POST-GRADO

Tuberculosis en pacientes con neoplasias hematológicas

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Hematología

AUTOR

Luis Alfredo Pachas Quispe

LIMA – PERÚ
2009

RESUMEN

Objetivos: Describir la presentación de la tuberculosis entre pacientes con neoplasias hematológicas (incidencia, epidemiología y formas clínicas más frecuentes).

Material y Métodos: Estudio descriptivo y transversal, retrospectivo entre 2005-2007, en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). Se aplicó un cuestionario estandarizado a los registros e historias clínicas.

Resultados: Hubo 44 casos de tuberculosis. El 65% varones. La incidencia de tuberculosis en casos de neoplasias hematológicas fue de 3,8 por mil en el 2007. El 30% fue por recurrencia. La relación tuberculosis (TB) pulmonar vs extra pulmonar fue 1:1. Sólo el 27% presentó baciloscopía positiva en esputo. De las tuberculosis extra pulmonares: 54% fueron genitourinarias y 20,8 % ganglionares. En el 86 % la tuberculosis se presentó concomitantemente o luego del diagnóstico de la neoplasia. Los síntomas más frecuentes fueron: pérdida ponderal, fiebre, tos e hiporexia. El 50% fueron linfomas, 47,2% fueron leucemias. Hubo 47,7% con Linfoma No Hodgkin y 29,5% con Leucemia Linfocítica Aguda.

Conclusiones: La incidencia de tuberculosis en casos de neoplasias hematológicas es más alta que entre pacientes no neoplásicos, con un alto porcentaje de recurrencias. La presentación de tuberculosis extra pulmonar es más alta que en otras series, más frecuentemente genitourinarias y ganglionares. Como en otras series el mayor porcentaje presentó TB concomitantemente o después del diagnóstico de la neoplasia. Los síntomas más comunes de las neoplasias hematológicas son manifestaciones inespecíficas que inducen a la confusión y el retraso diagnóstico.

Palabras Clave: Tuberculosis, Linfoma, Leucemia, Mieloma.

INTRODUCCIÓN

La presentación de tuberculosis entre pacientes con neoplasias hematológicas es reconocida como de gran importancia desde hace muchos años. Es reconocido a nivel mundial que los pacientes con neoplasias tienen mayor riesgo de contraer y desarrollar tuberculosis¹, siendo de particular importancia la alta incidencia entre pacientes con neoplasias hematológicas. A la fecha no existe ningún estudio local al respecto. El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) presenta una gran concentración de pacientes, la mayoría de ellos inmunosuprimidos, muchos de ellos hospitalizados o en salas de espera, los cuales se encuentran en mayor riesgo de contagio de tuberculosis. La infección por TB ensombrece el pronóstico de estos pacientes, aumenta los gastos económicos, y dificulta su aceptación por la cantidad de medicación agregada.

En Perú, durante el año 2007, se han diagnosticado y tratado a 35,534 personas enfermas con Tuberculosis en todo el país, cifra que traducida en tasa de morbilidad es de 125,14 x 100,000 hab. De ellos 17 796 personas enfermas corresponden a casos con Tuberculosis Pulmonar Frotis Positivo (TBP-FP) nunca tratados. La tasa de incidencia de Tuberculosis (entre casos pulmonares y extra pulmonares) fue de 106,51 x 100,000 habitantes. La asociación VIH/SIDA-TB notificada en el año 2007 fue de 3,12 %. La letalidad es alta en los pacientes coinfectados probablemente debido a complicaciones asociadas con el SIDA o un diagnóstico tardío de tuberculosis. (Cifras proporcionadas por la Unidad Técnica de TBMDR).

Del total de casos diagnosticado en el año 2005, el 58.7% corresponde a las Direcciones de Salud de Lima y Callao, y las Direcciones de Salud del interior del país: La Libertad, Loreto, Arequipa, Ica y Junín, son las que reportan el mayor número de casos.²

La eficiencia (curación de pacientes) para pacientes nuevos con Tuberculosis Pulmonar Frotis Positivo, es de 89.5% para la cohorte del primer semestre del año 2005.²

No existen datos en el Perú sobre la presentación de tuberculosis en pacientes con otras enfermedades que deprimen el sistema inmune (neoplasias, diabetes, etc.).

La tuberculosis permanece como un gran problema de salud pública a nivel mundial y sobre todo en nuestro país. La presentación frecuente de tuberculosis entre pacientes inmunodeprimidos (entre ellos los pacientes oncológicos) es reconocida hace muchos años¹. Se describe que la tuberculosis se presenta más frecuentemente entre neoplasias hematológicas, de estómago o de cabeza y cuello^{1, 3}. Particularmente la presentación entre las neoplasias hematológicas se debe a la inmunodeficiencia de células T causadas por la enfermedad subyacente y/o por el tratamiento. Además el diagnóstico de tuberculosis puede ser difícil porque los síntomas de ella se pueden superponer a los de las neoplasias hematológicas (particularmente el linfoma), y la inmunodeficiencia puede atenuar los síntomas clínicos de la tuberculosis. La prevalencia de tuberculosis entre pacientes con neoplasias hematológicas se reporta entre 0,72 y 2,6% en la literatura mundial⁴. La tasa de mortalidad entre estos pacientes puede ser alta, probablemente debido al retraso diagnóstico.

Libshitz y col.⁵, en un estudio realizado en 1997 en el MD Anderson reporta que la frecuencia de la tuberculosis en pacientes con cáncer fue 90 por 100 mil. Desarrollaron TB durante el tratamiento oncológico en el 48%. La tuberculosis fue descubierta sincrónicamente con la malignidad en el 30% y en 21% ocurrió más allá de los 18 meses después de la terapia. Del total de casos la tuberculosis pulmonar se presentó en 89% pacientes y la tuberculosis extra pulmonar en 16%. La tuberculosis en pacientes con cáncer se produce nueve veces más que en la población general. Es más frecuente entre pacientes con leucemia.

El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) es una institución especializada en la detección, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de las personas afectadas por enfermedades tumorales o neoplásicas⁶

Durante el año 2004 en el INEN reportó lo siguiente:⁶

La Leucemia Linfóide es la NM (neoplasia maligna) que ocupa entre varones el 5° lugar en frecuencia (4.4%) y en mujeres el 6° lugar (2.4%).

En ambos sexos entre los 0 a 19 años la NM más frecuente es la Leucemia Linfóide.

Sin embargo la Leucemia Mieloide es la más frecuente entre varones de 20 a 29 años.

Entre las neoplasias con mayor mortalidad en ambos sexos se encuentran la Leucemia Linfóide (5° lugar con 6,3 %), Leucemia Mieloide (6° lugar con 4,4 %) y Linfoma No Hodgkin difuso (7° lugar con 3,1 %).

La descripción de la tuberculosis en pacientes con neoplasias hematológicas y la asociación entre estas enfermedades puede ser útil para ulteriores investigaciones que puedan inferir asociación entre ambas y describir factores de riesgo para la programación de intervenciones preventivas y diagnósticas.

Actualmente se desconoce la incidencia y la forma de presentación de la tuberculosis entre pacientes con neoplasias hematológicas. Como paso previo a estudios de mayor envergadura se requiere un estudio descriptivo previo.

La presencia de una enfermedad sobre agregada en un paciente neoplásico deriva en un mayor gasto económico para los pacientes, en un mayor uso de los recursos hospitalarios, así como se erige como una posible fuente de contagio entre pacientes inmunodeprimidos. Es necesario conocer la magnitud del problema para luego tomar las medidas correspondientes para su prevención, y de presentarse aquel, diseñar las estrategias para un manejo eficaz.

MATERIAL Y METODOS

Este es un estudio Descriptivo Observacional Retrospectivo Transversal, realizado en la estrategia de control de tuberculosis del INEN, que tiene como principal objetivo describir la presentación de la tuberculosis entre pacientes con neoplasias hematológicas, haciendo hincapié en determinar la incidencia total y disgregada de la tuberculosis por tipo de neoplasia; describir la epidemiología, así como las formas clínicas de la tuberculosis en este tipo de pacientes.

Se incluyó a todos los pacientes que fueron registrados por la Estrategia Sanitaria Programa Control de Tuberculosis del INEN (ESPCT) con diagnóstico de Neoplasia Hematológica por Anatomía Patológica, que durante los años 2005-2007 se le diagnosticó Tuberculosis Pulmonar o Extra pulmonar.

Los pacientes que luego de ingresar a la ESPCT del INEN fueron excluidos por los Neumólogos por no cumplir los criterios necesarios de Tuberculosis² no fueron tomados en cuenta en este estudio, ni tampoco aquellos que no tuvieron evidencia de NM Hematológica por Anatomía Patológica.

Se recurrió al registro de datos de la ESNPCT del INEN para identificar a todos los pacientes con Neoplasias Hematológicas durante los años 2005 al 2007. Este registro cuenta con una detallada información respecto de los pacientes a los que se les diagnostica o ingresan con Tuberculosis al INEN durante estos años. Paralelamente se obtuvo las estadísticas sobre pacientes con Neoplasias Hematológicas durante los años 2005-2007, lo cual nos permitió conocer el total de casos de NM Hematológicas y la incidencia de tuberculosis en este grupo. Una vez identificados los pacientes con NM Hematológicas que presentan Tuberculosis, se recolectó información de la Historias Clínicas en unas fichas ad hoc, las que luego fueron descargadas en una base de datos previamente elaborada en el programa SPSS 15.0 en Español para ser luego analizadas.

RESULTADOS

En el INEN se reportan casos crecientes de TB entre pacientes con neoplasias, con una tendencia creciente de la TB extra pulmonar en los últimos años. Se observa asimismo un aumento en las atenciones, así como en los Sintomáticos Respiratorios Identificados. Con el incremento de la búsqueda se observa un subsecuente aumento de los casos de tuberculosis entre pacientes con neoplasias de fondo, con un pico máximo en el año 2007, donde se reportó 116 casos de tuberculosis entre pacientes con neoplasias. (Ver Tablas 1 y 2).

Tabla 1: Tuberculosis en el INEN durante los años 2004 al 2008.

	Atenciones	SRE	SRI	%	TB	TB Cáncer
2004	210184	10508	524	4.9	88	32
2005	219436	10971	3012	25.7	116	62
2006	239177	11958	2633	22	164	67
2007	256638	12831	3534	27.5	168	116
2008	238735	11936	2940	24	141	68

SRE: Sintomático respiratorio examinado SRI: Sintomático Respiratorio Identificado TB Cáncer: Tuberculosis en pacientes con cáncer.

Fuente: Unidad de Estadística del INEN.

Tabla 2: Distribución de los casos de tuberculosis en el INEN según el tipo de presentación (Pulmonar o Extra pulmonar) durante los años 2005 al 2007.

	2005	2006	2007
TB Pulmonar	71	93	77
TB EP	45	71	91
TB Cáncer	62	67	116

TB EP: Tuberculosis Extra pulmonar TB Cáncer: Tuberculosis en pacientes con cáncer.
Fuente: Unidad de Estadística del INEN.

De la misma manera como aumentan las atenciones anuales, también aumentaron los casos de neoplasias hematológicas, llegando a 1050 durante el año 2007 (Tabla 3).

Tabla 3: Distribución de Neoplasias Hematológicas de acuerdo a los tipos más frecuentes, durante los años 2004 al 2007, en el INEN.

	2004	2005	2006	2007
Linfoma	341	358	376	452
Mieloma	72	56	68	42
Leucemia	504	517	565	551
Otras hematológicas	5	5	3	5
Total	922	936	1012	1050

Fuente: Unidad de Estadística del INEN.

Entre los años 2005 al 2007 se presentaron 44 casos de tuberculosis entre pacientes con neoplasias hematológicas, de los cuales se presentaron 13 pacientes en el 2005, 16 en el 2006 y 15 en el 2007. La incidencia de tuberculosis entre pacientes con neoplasia hematológica, ha ido en decremento (disminuyó de 9,6 a 3,8 por mil), mientras que los casos de tuberculosis en pacientes con cáncer en general han ido aumentando (Tabla 4).

Tabla 4: Incidencia de Tuberculosis entre pacientes con Neoplasias Hematológicas en el INEN durante los años 2005 al 2007 (por mil casos).

Año	2005	2006	2007
TB /NM			
Hematológica	13	16	15
TB/NMH (primer episodio de TB)	9	4	4
NM hematológicas	936	1012	1050
Incidencia x mil	9,6	4	3,8

Fuente: Unidad de Estadística del INEN.

La morbilidad anual de Tuberculosis entre pacientes con neoplasias hematológicas registradas en el INEN fue de 13,9 por mil en el año 2005. Durante el 2006 fue de 15,8 por mil y durante el año 2007 fue de 14,3 por mil (Tabla 5).

Tabla 5: Morbilidad anual de Tuberculosis entre pacientes con Neoplasias Hematológicas según la estirpe registradas en el INEN durante los años 2005 al 2007 (por mil casos).

Año	2005	2006	2007
TB Linfoma	14	21	15
TB Leucemia	14	11	4
TB Mieloma	0	15	0

Fuente: Unidad de Estadística del INEN.

El 65% (29) de la muestra fueron de sexo masculino y 34% (15) femenino, con un radio de aproximadamente 2:1, con predominio del sexo masculino. La distribución por edad estuvo en rangos entre 0 a 74 años, con una media de 37 años y una moda de 58 años. El 83, 3% de los pacientes fueron menores de 65 años.

Tabla 6: Distribución por grupos etarios.

Grupos etarios	Casos	%
0-14a	10	22.7
15-24a	5	11.4
25-44a	10	22.7
45-64a	10	22.7
65 a mas	7	15.9
Total	42	95.5
Sin información	2	4.5
	44	100

Cinco pacientes (11,4%) presentaron VIH, de los cuales 2 estaban en estadio SIDA.

Del total, tan solo ocho pacientes (18,2%) tuvieron contacto TB, y 13 (29,5%) tuvieron al menos un episodio anterior de TB, por lo cual aproximadamente el 30% de la muestra era producto de una recurrencia TB. De estos 13 pacientes, 11 de ellos (84,6%) presentaron un episodio anterior y 2 (15,4%) de ellos habían presentado 2 episodios anteriores (Tabla 7).

Tabla 7: Número de episodios de recurrencia de tuberculosis.

TB anterior	N° episodios anteriores de TB			Total
	0	1	2	
Si	0	11	2	13
No	31	0	0	31
Total	31	11	2	44

De 44 pacientes, 20 (45,5%) presentaron TB extra pulmonar, 19 (43,2%) presentaron TB pulmonar, y 5 (11,4%) presentaron formas mixtas, las cuales en los informes operacionales de la ESNPCT son informadas como TB Pulmonares, lo que haría un total de 54,5%. Aproximadamente la relación de presentación pulmonar vs extra pulmonar es de 1:1.

Incluyendo las TB puramente extra pulmonares y las de presentación mixta se presentaron 24 casos de tuberculosis de localización extra pulmonar, los cuales se distribuyeron de la siguiente manera: 13 (54%) fueron genitourinarias, 5 (20,8 %) TB ganglionares, 3 (12,5%) fueron de presentación pleural, 2 (8,3%) casos fueron meningoencefalitis TB y 1 caso de TB vertebral (4,2%) (Tabla 8). Todos los diagnósticos de TB Extrapulmonar (TB EP), se confirmaron por Anatomía Patológica, Cultivo BK o Reacción en Cadena de la Polimerasa según sea el caso.

Tabla 8: Distribución de tuberculosis extra pulmonar según lugar de presentación

Localización EP	Casos	%
G-U	13	54,2
Ganglionar	5	20,8
Pleural	3	12,5
MEC	2	8,3
Vertebral	1	4,2
Total	24	100

Todos los pacientes recibieron tratamiento antituberculoso: 33 (75%) recibieron esquema uno, 7 (15,9%) recibieron esquema dos, y se presentaron 4 pacientes (9,1%) que recibieron tratamiento MDR, estos últimos, casi todos sin confirmación.

El diagnóstico de TB se realizó antes del diagnóstico de NM hematológica en 5 pacientes, (11,4%), en 47,7% (21) de ellos el diagnóstico fue hecho concomitantemente, y en 17 (38,6%) pacientes fue hecho después de descubrir la neoplasia. En el 86,3% el diagnóstico de TB se realizó al mismo tiempo o luego del diagnóstico de la neoplasia hematológica. En un paciente no se pudo determinar el momento diagnóstico.

La forma diagnóstica de TB fue en el 27,3 % hecho por BK esputo, en el 22,7% fue a través de BK orina, 15,9% fue hecho a través de un examen anátomo-patológico (Biopsia ganglio o pleural), en 2 casos (4,5%) el diagnóstico se logró a través de la BFC (Post Aspirado Bronquial), y en un caso se utilizó el PCR (de Esputo) para llegar al diagnóstico. En siete casos (15,9%) no se llegó al diagnóstico a través de la ayuda diagnóstica y se inició tratamiento empírico por la presentación clínico radiológica sugerente del cuadro (sospecha clínica), obteniéndose buena respuesta. (Tabla9).

Tabla 9: Distribución de las formas diagnósticas de tuberculosis

Forma de Diagnóstico de TB	Casos	%
BK esputo	12	27,3
Sospecha clínica	11	25
BK orina	10	22,7
Anatomo-patológico	7	15,9
Broncoscopia	2	4,5
PCR	1	2,3
Otros	1	2,3
Total	44	100

BK: Baciloscopia PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa

La manifestaciones de las neoplasias hematológicas se presentaron de la siguiente manera: El 50% presentó baja de peso; fiebre el 47,7%; tos presentó el 36,4%; hiporexia el 29,5%; efusión pleural el 29,5%; astenia o malestar general el 20,5%; adenomegalias el 20,5%; disnea el 18,2%; diaforesis el 11,4%, el 6,8% presentó dolor torácico; hemoptisis el 4,5%; sibilantes el 4,5%. (Tabla 10).

Tabla 10: Signos y síntomas más comunes de las neoplasias hematológicas

Síntomas	Casos	%
Baja de peso	22	50.0
Fiebre	21	47.7
Tos	16	36.4
Hiporexia	13	29.5
Efusión Pleural	13	29.5
Adenomegalia	9	20.5
Astenia-Malestar General	9	20.5
Disnea	8	18.2
Diaforesis	5	11.4
Dolor Torácico	3	6.8
Hemoptisis	2	4.5
Sibilantes	2	4.5
Total de casos	44	

Otras manifestaciones ocurrieron hasta en 22,7% (tumoración en 6,8%; epistaxis en igual porcentaje, náuseas y vómitos en 4,5%; ictericia y lumbalgia en 2,3% cada uno).

Las neoplasias hematológicas más frecuentes fueron: Linfoma No Hodgkin (LNH) con 47,7%; Leucemia Linfoide Aguda (LLA) con 29,5% y Leucemia Mieloide Aguda (LMA) con 11,4%, las cuales hacen un total de 88,6%. (Tabla 11).

Tabla 11: Distribución según el tipo de Neoplasia Hematológica.

Tipo de Neoplasia Hematológica	Casos	%
Linfoma No Hodgkin	21	47,7
Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)	13	29,5
Leucemia Mieloide Aguda (LMA)	5	11,4
Leucemia Eosinofílica Crónica	1	2,3
Leucemia No especificada	1	2,3
Linfoma Hodgkin	1	2,3
Leucemia Mieloide Crónica (LMC)	1	2,3
Mieloma	1	2,3
Total	44	100

El 50% de los casos (22) fueron linfomas, 21 casos (47,2%) fueron leucemias y hubo un caso de mieloma.

Tabla 12: Distribución según estirpe de neoplasias hematológicas.

Tipo de Neoplasia Hematológica	Casos	%
Linfoma	22	50
Leucemia	21	47,7
Mieloma	1	2,3
Total	44	100

Se observa claramente un mayor porcentaje de casos masculinos (66.7%), en su mayoría.

Entre pacientes con Linfoma No Hodgkin se presentó mayor proporción de TB extra pulmonar (12 vs 8), mientras que entre pacientes con Leucemia Mieloide Aguda hubo presentación de 2 pulmonares y 3 extra pulmonares. Sin embargo entre pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda hubo mayor tendencia a presentarse casos de TB Pulmonar (7 vs 4 casos).

Tabla 13: Neoplasias hematológicas de acuerdo al lugar de presentación de la Tuberculosis.

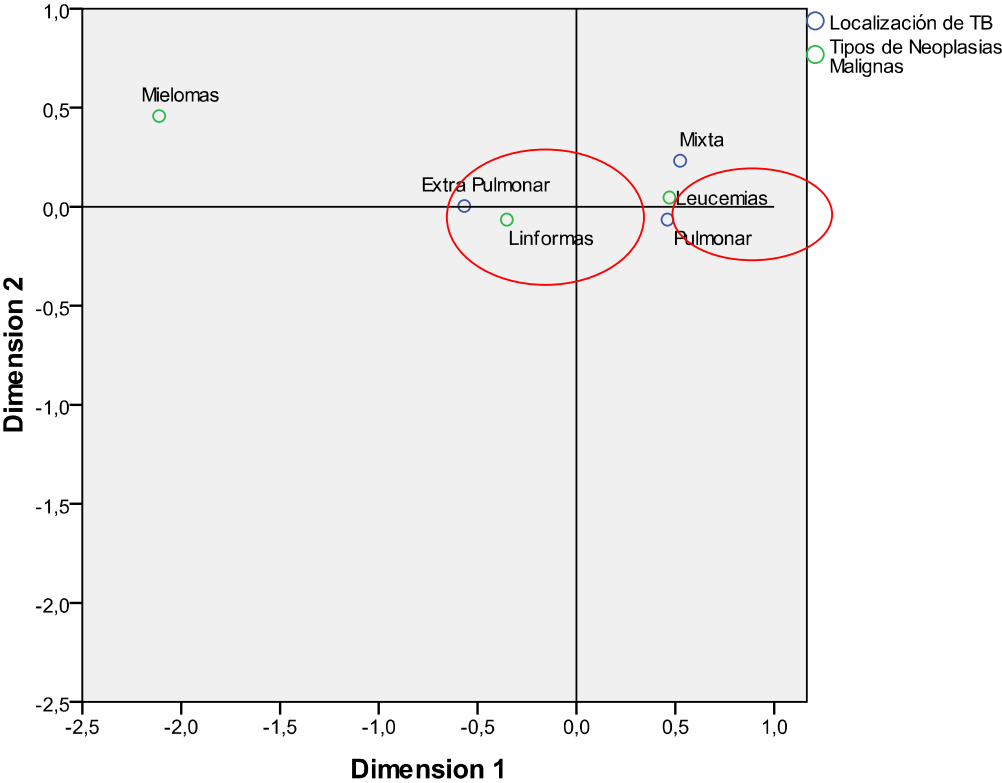
Neoplasias Hematológicas	Localización de TB			Total
	Pulmonar	EP	Mixtas	
Linfoma No Hodgkin	8 (38,1%)	12 (57,1%)	1 (4,8%)	21
Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)	7 (53,8%)	4 (30,8%)	2 (15,4%)	13
Leucemia Mieloide Aguda (LMA)	2 (40%)	3 (60%)	0	5
Leucemia Eosinofílica Crónica	1 (100%)	0	0	1
Leucemia No especificada	1 (100%)	0	0	1
Linfoma Hodgkin	0	0	1 (100%)	1
Leucemia Mieloide Crónica (LMC)	0	0	1 (100%)	1
Mieloma	0	1 (100%)	0	1
Total	19 (43,2%)	20 (45,5%)	5 (11,4%)	44

Tabla 14: Tipo de Neoplasias hematológicas de acuerdo al lugar de presentación de la Tuberculosis.

Tipo de Neoplasia Hematológica	Localización de TB			Total
	Pulmonar	EP	Mixta	
Linfoma	8	12	2	22
Leucemia	11	7	3	21
Mieloma	0	1	0	1
Total	19	20	5	44

EP: Extra pulmonar

Figura 1: Correspondencia entre Leucemias y Linfomas con el lugar de presentación de la tuberculosis.



Según el análisis de correspondencia hay mayor tendencia entre los pacientes con Linfomas para presentar TB extra pulmonar, y de TB pulmonar entre los que padecen de Leucemias.

Entre los Linfomas se presentó con más frecuencia: baja de peso (63%), fiebre (54%), efusión pleural (45%), disnea (31%) y adenomegalias (27%). Otras manifestaciones frecuentes incluyeron: tos, tumoración, astenia y diaforesis.

Entre las Leucemias las manifestaciones más frecuentes fueron: tos (52%), fiebre (42%, baja de peso (33%) y astenia (28%). Otras manifestaciones fueron: adenomegalias, efusión pleural, epistaxis y sibilancias.

El único caso de mieloma presentó dolor torácico, pérdida ponderal y lumbalgia.

El tiempo de supervivencia se encontró en un rango de 0 a 180 meses, con una media de 27 meses.

Tabla 15: Tiempo de supervivencia de acuerdo a los tipos de neoplasia hematológica.

Tipo de Neoplasia Hematológica	Tiempo de Supervivencia (meses)				
	Número	Mínimo	Máximo	Promedio	Desviación Estándar
Linfoma	22	0	100	25,23	26
Leucemia	21	1	180	28,95	39,15
Mieloma	1	29	29	29	

El 31,8% (14) de los pacientes presentó neutropenia. No hay diferencia estadísticamente significativa en el tiempo promedio de supervivencia entre los casos que presentan neutropenia y los que no la presentan. [*Varianzas iguales. (Alfa (0.05) < p value=0,55)*].

Tabla 16: Supervivencia de acuerdo a la presentación de neutropenia.

Neutropenia	Tiempo de Supervivencia (meses)					
	Número	Mínimo	Máximo	Promedio	Desviac. Estándar	Varianza
Si	14	6	92	25,64	23,5	553,3
No	30	0	180	27,7	36,10	1,30

Según los tratamientos antineoplásicos recibidos 88,6% (39) recibieron quimioterapia, 11,4% (5) fueron sometidos a cirugía y 9,1% (4) recibieron radioterapia. El 52,3 % (23) recibieron corticoides .Tan solo un paciente (2,3%) recibió Fludarabina .Ningún paciente recibió anti –TNF (Infliximab, Etanercept o Adalimumab), y tampoco ninguno fue sometido a trasplante de médula ósea.

Tabla 17: Distribución de los tratamientos antineoplásicos recibidos.

Tipos de Tratamiento	Casos	%
Quimioterapia	39	88.6
Corticoides	23	52.3
Cirugía	5	11.4
Radioterapia	4	9.1
Fludarabina	1	2.3
Total de casos	44	-

No hay diferencia estadísticamente significativa en el tiempo promedio de supervivencia entre los casos que presentan desnutrición y los que no la presentan. (*Varianzas iguales. (Alfa (0.05) < p value=0,96)*).

Tabla 18: Supervivencia de según la presentación de desnutrición.

IMC	Tiempo de Supervivencia (meses)					
	Número	Mínimo	Máximo	Promedio	Desviación Estándar	Varianza
<20	3	6	27	20	12,1	147
<20	13	0	100	19,2	26,2	687
Sin información	28					

DISCUSIÓN

En comparación con la población general los pacientes con disfunción celular adaptativa están en riesgo incrementado de presentar tuberculosis activa ⁷.Entre los pacientes oncológicos, aquellos con enfermedad de Hodgkin, neoplasia de cabeza o

cuello han sido considerados como de mayor riesgo para enfermar por tuberculosis⁸. Kaplan en 1973 reporta la mayor prevalencia de tuberculosis en neoplasias en desórdenes linfoproliferativos (linfoma de Hodgkin en primer lugar) y cáncer de pulmón. También encontró alta relación pero en menor frecuencia que las anteriores con neoplasias de vulva, estómago, cabeza y cuello, y mieloma³. En un estudio en el MD Anderson a pacientes con tuberculosis activa y neoplasias, el 60% de ellos inmigrantes, el 63% presentó neoplasias hematológicas, y de ellos el 58% fueron inicialmente subdiagnosticados. Todos los pacientes que recibieron tratamiento con corticoides sistémicos a altas dosis murieron. Durante los 10 años que comprendía el estudio la frecuencia de tuberculosis activa fue de 0.2 por cada 1000 nuevos cánceres diagnosticados y de 1.3 por cada 1000 nuevos casos de leucemia diagnosticados, siendo la frecuencia de leucemias la más alta entre todas los casos de neoplasias hematológicas.⁸ Se reporta una prevalencia de tuberculosis en enfermedad de Hodgkin de 96 por 10 mil casos, en mieloma de 55 por 10 mil y en leucemia linfocítica aguda de 37 por 10 mil³. La prevalencia de tuberculosis entre pacientes con neoplasias hematológicas ha sido observada históricamente entre 1 a 10% en diversos estudios.⁴, los cuales difieren en los criterios diagnósticos, prevalencia en los países donde se realizaron, y características de los pacientes.

La mortalidad alta encontrada en Brasil puede relacionarse a una severa inmunosupresión y el retraso diagnóstico.

En nuestro estudio se encontró una incidencia en el año 2007 de 3,8 casos de Tuberculosis por cada mil casos de neoplasias hematológicas, que comparada con la tasa de incidencia mundial de tuberculosis (1,36 por mil habitantes)⁹ o con la incidencia nacional de tuberculosis (0,67 por mil), muestra la gran afinidad de la tuberculosis por las neoplasias hematológicas.

La tasa de morbilidad encontrada fue de 14,3 por mil, bastante alta si la comparamos con la tasa de morbilidad de tuberculosis a nivel Perú (1,29 por mil), (Cifras obtenidas del informe operacional de la ESN-PCT 2007). Como en publicaciones anteriores, se muestra la gran predilección de la tuberculosis para presentarse en pacientes con neoplasias, sobre todo hematológicas. En el año 2007 la tasa de morbilidad de linfomas casi cuadruplicaba a la de leucemias.

No se pudo calcular la prevalencia por carecer de datos de años anteriores.

En nuestro estudio el 47% presentó Linfoma NH, y sólo encontramos un caso de LH, aún cuando hay mayor probabilidad de enfermar de tuberculosis en LH, así como también en leucemias o linfomas de células T⁴. En publicaciones anteriores hay predominancia de la enfermedad de Hodgkin³, mientras que otros reportan una incidencia ligeramente mayor de LNH (33 vs 12%).⁴ En un tercer reporte hay predominancia de las leucemias⁸. Nosotros encontramos un 29,5% con Leucemia Linfóide Aguda (LLA) y 11,4% con Leucemia Mieloide Aguda (LMA). La frecuencia de linfomas y leucemias fue muy similar aproximándose al 50%. Entre pacientes con Linfoma No Hodgkin se presentó mayor proporción de TB extra pulmonar, mientras que entre pacientes con Leucemia Mieloide Aguda hubo presentación de 2 casos de tuberculosis pulmonar y 3 extra pulmonares. En pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda hubo mayor tendencia a presentarse casos de TB Pulmonar. En todos los casos hubo predominancia entre varones.

En el INEN se encontró una relación de 2:1 entre hombres y mujeres que con neoplasias hematológicas presentaron tuberculosis. En los estudios previos también se describe que la presentación es mayor entre paciente de sexo masculino, con diferentes rangos^{3, 4, 8, 10, 11}. La distribución etaria difiere de la encontrada en la población general, donde se encuentra una mayor prevalencia en la población económicamente activa; sin embargo nosotros encontramos una distribución con los mayores picos entre 0 a 14 años y otro entre 25 a 64 años, lo cual se explica porque en estos grupos etarios se presenta con mucha frecuencia las neoplasias hematológicas. Por la misma razón es menor la prevalencia entre adultos mayores (16,6%).

Aproximadamente el 30% de la muestra era producto de una recurrencia TB, sin poderse determinar si eran reactivaciones endógenas (verdaderas recaídas) o re infecciones exógenas. Tan sólo dos casos tuvieron dos episodios de tuberculosis previos. Se conoce que los pacientes con neoplasias acuden constantemente a los hospitales, como el INEN, por lo cual existe una mayor probabilidad de contagio o re infección en estas visitas, y aún más si padecen de una enfermedad neoplásica hematológica.^{1, 4, 5, 10, 12-16}. Se desconoce el riesgo de reactivación endógena entre estos pacientes.

Aproximadamente el ratio entre presentación pulmonar y extra pulmonar es de 1:1, siendo muy diferentes a las publicadas en otras series, donde predomina la presentación

pulmonar de la tuberculosis. Libshitz⁵ tan sólo reporto tuberculosis extra pulmonar en 16%. En otro estudio entre pacientes post trasplantados se reporta 80% de TB Pulmonar¹⁰, y en un tercer estudio también describe mayor cantidad de casos de tuberculosis pulmonar entre neoplasias hematológicas.³

En el presente estudio el 54% de las tuberculosis extra pulmonares fueron genitourinarias, y el 20 % ganglionares. Aún cuando se reporta un 30% de pacientes con efusión pleural, tan solo se logró el diagnóstico de TB pleural en 12%. Esto último explicado porque no a todos se les realizó biopsia pleural. En un estudio español se reporta algunos casos aislados de TB meníngea, cerebral, en rodilla o como úlceras orales¹⁰, mientras que Silva reporta tan sólo 2 casos de TB ganglionar y otro de TB pleural.⁴

Si bien es cierto casi el 50% de los pacientes tuvieron tuberculosis de presentación pulmonar, tan sólo el 27,3 % fue hecho por BK de esputo, y en el 15,9% se llegó al diagnóstico por la presentación clínico radiológica sugerente del cuadro, lo que resalta la dificultad de demostrar la baciloscopía positiva entre pacientes con neoplasias de fondo.

En aquellos casos en que la baciloscopía de esputo fue negativa, el frotis de orina y el examen anátomo-patológico fueron de gran utilidad. Aún cuando el frotis de orina no es definitivo para hacer diagnóstico de TB génito urinaria, el riesgo de la patología de fondo amerita iniciar tratamiento mientras se confirma el diagnóstico^{17, 18}. En estos casos se debe solicitar PCR para tuberculosis (reacción en cadena de la polimerasa) en orina y enviar la muestra de orina positiva a la baciloscopía para cultivar. Un PCR positivo tiene gran especificidad cercana al 100%, sin embargo no puede discriminar sobre la viabilidad de los gérmenes, por lo cual el cultivo sigue siendo el gold standard¹⁸. En este estudio rescatamos los cultivos de orina, y en otros casos el PCR, que confirmaron los BK de orina positivos. Es de mencionar que el INEN utiliza como protocolo de búsqueda 5 muestras consecutivas de orina matinal.

La broncofibroscopia fue útil tan sólo en 2 casos (4,5%), y en un solo caso se utilizó el PCR de esputo para llegar al diagnóstico, el cual, según referencias internacionales debe ser utilizado sobre todo en TB pulmonares con alta sospecha¹⁹.

En otras series en pacientes con neoplasias de cabeza y cuello y pulmón la aparición de la tuberculosis ocurrió más frecuentemente luego de la presentación de la neoplasia. La tuberculosis apareció más frecuentemente luego de la terapia antineoplásica en pacientes que presentaban cáncer de mama, ovario o desórdenes linfoproliferativos³. Nosotros encontramos que el diagnóstico de TB se realizó antes del diagnóstico de NM hematológica sólo en el 11,4%, y en el 86,3% el diagnóstico de TB se realizó al mismo tiempo o luego del diagnóstico de la neoplasia hematológica, siendo nuestros hallazgos compatibles con lo reportado en otras publicaciones.

La incidencia de tuberculosis es más alta en neoplasias de tipo hematológico debido a la inmunodeficiencia en las células T causada por la enfermedad subyacente o por el tratamiento de ésta. Es reconocida la dificultad del diagnóstico de tuberculosis entre pacientes con neoplasias hematológicas debido a la superposición de los síntomas y la atenuación de los síntomas de tuberculosis por la inmunodeficiencia⁴. Nuestros hallazgos confirman lo anterior, encontrando que se describen manifestaciones muy generales en este tipo de pacientes, siendo las más frecuentes baja de peso, fiebre, tos e hiporexia, las cuales son muy comunes en las neoplasias hematológicas o en la enfermedad de etiología específica.

Se reporta un mayor riesgo para enfermar de tuberculosis entre pacientes con enfermedades linfoproliferativas recibiendo altas dosis de corticoides o fludarabina, por el defecto en la inmunidad mediada por células T. Tan sólo encontramos un paciente dentro de los 44 que usó fludarabina y el 52% usó corticoides.

En contra de lo esperado, la neutropenia no ha sido asociada con mayor riesgo para enfermar de tuberculosis, en otros estudios. Aún cuando el 31,8% de la muestra presentó neutropenia, no influyó significativamente en el tiempo de supervivencia. En cambio en estudios anteriores la malnutrición si fue encontrada como factor de riesgo, sin embargo tampoco demostramos diferencia estadísticamente significativa en el tiempo promedio de supervivencia entre los casos que presentan desnutrición y los que no la presentan; aunque debemos hacer hincapié que los datos de peso y talla no siempre estuvieron completos y el análisis fue hecho sólo con los datos disponibles. El diseño de nuestro estudio no nos permite hacer más análisis.

Se describe que a mayor uso de terapias inmunosupresoras (quimioterapia, radioterapia, corticoides), es mayor la probabilidad de presentar tuberculosis severa³. Nuevamente

nuestro diseño no nos permitió realizar otros análisis. La quimioterapia fue el tratamiento más usado, siendo la distribución muy similar entre linfomas y leucemias.

Los pacientes que se someten a trasplante de órganos o trasplante de células madre hematopoyéticas en receptores alogénicos en regiones endémicas de tuberculosis también se encuentran en riesgo incrementado^{10, 15}. La incidencia de tuberculosis posterior a trasplante de células madres se estima entre 10 a 40 veces más alta que en la población general, atribuyéndosele a la depleción de células T como el factor de riesgo^{10, 20, 21}. En el único estudio publicado la quimioprofilaxis con isoniazida no fue superior comparada con placebo en prevenir tuberculosis en post transplantados²², sin embargo aunque no hay datos que respalden esta recomendación, parece razonable continuar con profilaxis continua con isoniazida tanto tiempo como el paciente permanezca con terapia inmunosupresora³. En nuestro estudio de 3 años no encontramos pacientes post trasplantados, ni tampoco pudimos describir si habían recibido quimioprofilaxis, pues este dato no se encontraba en la mayoría de historias.

En la literatura se describen casos infrecuentes de micobacteriemia en pacientes con neoplasias de origen hematológico como una de las causas de fiebre de origen desconocido²³. En los pacientes que presentamos no se realizaron hemocultivo para micobacterias, por lo cual no se sabe a ciencia cierta si se han presentado algún caso.

Este es el primer trabajo realizado en el Perú, que describe las características de los pacientes con neoplasias hematológicas que presentan tuberculosis. La literatura mundial al respecto no es muy abundante, y la mayor parte no es muy reciente. Dado el carácter descriptivo del estudio, se necesitan estudios prospectivos de mayor envergadura para confirmar nuestros hallazgos y responder las incertidumbres que nos deja este estudio.

CONCLUSIONES

1. La incidencia de tuberculosis entre pacientes con neoplasias hematológicas en el INEN (3,8 por mil casos en el 2007), es más alta que entre pacientes no neoplásicos, tal como describen estudios previos.

2. Se observa una presentación de tuberculosis extra pulmonar entre pacientes con neoplasias hematológicas, cercana al 50%, que difiere de otras series, donde prevalecen los casos pulmonares. La mayor cantidad de casos son génito-urinarios, y ganglionares.
3. Las neoplasias hematológicas que presentaron tuberculosis fueron principalmente Linfomas y Leucemias, en ese orden, siendo mayor la incidencia de Linfoma No Hodgkin y Leucemia Linfoide Aguda.
4. Hubo mayor asociación de los Linfomas con Tuberculosis extra pulmonar y de Leucemias con Tuberculosis pulmonar.
5. Los síntomas principales de las neoplasias hematológicas son manifestaciones inespecíficas que inducen a confusión y retraso diagnóstico.
6. Un estudio descriptivo no nos permite hacer mayores inferencias.

RECOMENDACIONES

1. Son importantes las medidas preventivas entre pacientes con neoplasias hematológicas, que deben implementarse sobre todo en instituciones que presentan gran concentración de este tipo de pacientes: Horarios y consultorios diferenciados, con atención preferencial, quimioprofilaxis para tuberculosis, evaluaciones frecuentes para descarte de tuberculosis, minimizando su asistencia a los hospitales o centros de alta concurrencia de público. Asimismo es importante la implementación de una cartilla de factores de riesgo de tuberculosis, entre pacientes neoplásicos, con especial énfasis en pacientes hematológicos.
2. Ante la presencia de sospecha de TB en pacientes con neoplasias hematológicas, debe descartarse por frecuencia tuberculosis pulmonar, génito-urinaria y ganglionar. En caso de baciloscopía negativa es recomendable obtener muestra para PCR para tuberculosis si la sospecha es alta. Asimismo, de obtenerse baciloscopía positiva en muestras de orina, debe realizarse PCR para tuberculosis en orina, mientras se espera el resultado del cultivo de orina para

confirmar el diagnóstico. En estos casos, riesgo beneficio se justifica iniciar un tratamiento empírico, en espera de resultados.

3. Debe prestarse especial atención entre pacientes con Linfoma No Hodgkin y Leucemia Linfocítica Aguda, al hacer el cribado diagnóstico de tuberculosis.
4. De la misma forma debe tenerse en cuenta la relación entre los Linfomas con Tuberculosis extra pulmonar y de Leucemias con Tuberculosis pulmonar, al momento del diagnóstico.
5. En un paciente con neoplasias hematológicas, aún cuando ya tenga este primer diagnóstico, debe hacerse la búsqueda protocolizada de tuberculosis, ante la ambigüedad de sus manifestaciones, y así evitar retrasos y confusiones innecesarias.
6. Es necesario se lleven a cabo estudios prospectivos de presentación de tuberculosis entre pacientes con neoplasias hematológicas, para confirmar nuestros diagnósticos, así como para evaluar la eficacia de las medidas preventivas instauradas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Farga V. *Tuberculosis*. 2nd ed. Santiago de Chile; 1992.
2. Ministerio de Salud del Perú - MINSA - Estrategia Sanitaria Nacional TBC http://www.minsa.gob.pe/portada/est_san/tbc.htm. Accessed Aug 2008.
3. Kaplan MH, Armstrong D, Rosen P. Tuberculosis complicating neoplastic disease. A review of 201 cases. *Cancer*. Mar 1974;33(3):850-858.
4. Silva FA, Matos JO, de QMFC, Nucci M. Risk factors for and attributable mortality from tuberculosis in patients with hematologic malignances. *Haematologica*. Aug 2005;90(8):1110-1115.
5. Libshitz HI, Pannu HK, Elting LS, Cooksley CD. Tuberculosis in cancer patients: an update. *J Thorac Imaging*. Jan 1997;12(1):41-46.
6. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). <http://www.inen.sld.pe/>. Accessed Aug 2008.
7. Safdar A, Armstrong D. Infectious morbidity in critically ill patients with cancer. *Crit Care Clin*. Jul 2001;17(3):531-570, vii-viii.
8. De La Rosa GR, Jacobson KL, Rolston KV, Raad, II, Kontoyiannis DP, Safdar A. Mycobacterium tuberculosis at a comprehensive cancer centre: active disease in patients with underlying malignancy during 1990-2000. *Clin Microbiol Infect*. Aug 2004;10(8):749-752.
9. Organización Mundial de la Salud (OMS). Nota descriptiva OMS N°104: Incidencia y prevalencia de tuberculosis y mortalidad por tuberculosis, 2005. Marzo 2007; <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/es/index.html>. Accessed Abril 2009.
10. de la Camara R, Martino R, Granados E, et al. Tuberculosis after hematopoietic stem cell transplantation: incidence, clinical characteristics and outcome. Spanish Group on Infectious Complications in Hematopoietic Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. Aug 2000;26(3):291-298.
11. Dontas NS, Callanan JG. Pulmonary tuberculosis simulating bronchogenic carcinoma. *Br J Tuberc Dis Chest*. Apr 1956;50(2):187-191.
12. Bohme A. Tuberculosis risk factors and mortality in patients with hematologic malignances. *Haematologica*. Aug 2005;90(8):1014.

13. Budak-Alpdogan T, Tangun Y, Kalayoglu-Besisik S, et al. The frequency of tuberculosis in adult allogeneic stem cell transplant recipients in Turkey. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2000;6(4):370-374.
14. Macia Escalante S, Ramos Rincon JM, Gallego Plaza J, Rodriguez Lescure A, Sanchez Sevillano A, Escolano Hortelano MC. [Tuberculosis and cancer. Experience of a general hospital]. *An Med Interna*. Sep 2004;21(9):441-443.
15. Yuen KY, Woo PC. Tuberculosis in blood and marrow transplant recipients. *Hematol Oncol*. Jun 2002;20(2):51-62.
16. Gazarian ES, Ovsepian L, Papazian Sh A, Khudaverdian VG. [Association of pulmonary tuberculosis with neoplastic diseases]. *Probl Tuberk*. 1974;65(4):88-89.
17. Cek M, Lenk S, Naber KG, et al. EAU guidelines for the management of genitourinary tuberculosis. *Eur Urol*. Sep 2005;48(3):353-362.
18. Colomina J, Arnao M, Pallardo Y, Guerrero A. [Diagnosis of genitourinary tuberculosis by PCR technique]. *Med Clin (Barc)*. Sep 6 2003;121(7):277-278.
19. Portillo-Gomez L, Morris SL, Panduro A. Rapid and efficient detection of extra-pulmonary Mycobacterium tuberculosis by PCR analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. Apr 2000;4(4):361-370.
20. Arslan O, Gurman G, Dilek I, et al. Incidence of tuberculosis after bone marrow transplantation in a single center from Turkey. *Haematologia (Budap)*. 1998;29(1):59-62.
21. Roy V, Weisdorf D. Mycobacterial infections following bone marrow transplantation: a 20 year retrospective review. *Bone Marrow Transplant*. Mar 1997;19(5):467-470.
22. John GT, Thomas PP, Thomas M, Jeyaseelan L, Jacob CK, Shastry JC. A double-blind randomized controlled trial of primary isoniazid prophylaxis in dialysis and transplant patients. *Transplantation*. Jun 15 1994;57(11):1683-1684.
23. Urdaneta A. Micobacteriemia en pacientes con neoplasias de origen hematológico. *Revista Colombiana de Cancerología*. 2005;9(2):54-59.

ANEXOS

6.1. Definición de términos

- Neoplasias Hematológicas:
 - ✓ Leucemias Agudas
 - Leucemia Linfoblástica Aguda
 - Leucemia Mieloide Aguda
 - Leucemia Mielógena Aguda
 - Leucemia Aguda Promielocítica
 - Síndromes Mielodisplásicos
 - ✓ Desórdenes Mieloproliferativos
 - Leucemia Mieloide Crónica
 - Policitemia Vera
 - Mielofibrosis
 - Mastocitosis Sistémica
 - ✓ Desórdenes Linfoproliferativos
 - Linfoma No Hodgkin
 - Leucemia Linfocítica Crónica
 - Leucemia de Células Vellosas
 - Linfomas Cutáneos: Micois Fungoides y Síndrome de Sezary
 - ✓ Discrasias de Células Plasmáticas
 - Mieloma Múltiple
 - Amiloidosis primaria
 - Macroglobulinemia de Waldestrom
 - Crioglobulinemia
 - Gammopatías Monoclonales
 - Enfermedades de Cadenas Pesadas
- IMC: $\text{Peso} / (\text{Talla})^2$
- Malnutrición : IMC < 18
- VIH /SIDA: Si figura en HC
- BCG: Si figura en HC cicatriz de BCG
- TBC Extrapulmonar: Tuberculosis en cualquier ubicación fuera del pulmón

- TBC Mixta: Pulmonar + Extrapulmonar
- Síntomas TB: Descritos en HC, que inician semanas a meses antes del diagnóstico de Tuberculosis
- Tiempo de supervivencia : Tiempo transcurrido en meses desde diagnóstico de NM hasta Diciembre 2008
- Tipo Histológico de Neoplasia Hematológica : Según reporte de Anatomía Patológica de INEN
- Neutropenia: recuento de granulocitos $<1500/\text{mm}^3$ ocurrido en cualquier época de su enfermedad
- Anti TNF: Infliximab, Etanercept o Adalimumab

Ficha de Reconocimiento de Datos

TUBERCULOSIS EN PACIENTES CON NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

I. DATOS PERSONALES

Ficha N° _____ HC: _____

Sexo 1=M 2=F Edad: _____ (años)

Peso _____ Kg Talla _____ cm IMC _____ Malnutrición 1= Si 2= No

II. ANTECEDENTES PATOLÓGICOS:

VIH 1= Si 2= No SIDA 1= Si 2= No

TUBERCULOSIS (antecedentes):

Contacto TB: 1= Si 2= No

Presentó TBC anteriormente 1= Si 2= No

N° Episodios TBC _____

III. ENFERMEDAD ACTUAL

TUBERCULOSIS (cuadro actual):

Localización: 1= Pulmonar 2 = Extrapulmonar _____ 3= Mixtas

Tratamiento 0 = Ninguno 1= Esquema 1 ò 3 2= Esquema 2 3= MDR

Dx de Tuberculosis 1=antes de dx NM 2=Concomitadamente 3=Luego de dx NM

Forma de Dx: 1= BK Esputo 2= Cultivo BK 3=Anatomo-Patológico

4=Radiología +Clínica 5=BK Orina 6=BK Aspirado/Post Aspirado BFC

7=PCR 8=Otros_____

SÍNTOMAS TB:

Tos 1= Si 2= No Hemoptisis 1= Si 2= No

Disnea 1= Si 2= No Fiebre 1= Si 2= No

Dolor torácico 1= Si 2= No Sibilantes 1= Si 2= No

Hiporexia 1= Si 2= No Baja de peso 1= Si 2= No

Otros_____

NEOPLASIA HEMATOLÓGICA

Fecha de dx NM _____ (mm/aa) T. Superviv . _____ meses

Tipo de Neoplasia_____

Trasplante de MO: 1= Si 2= No 1= Alogénico 2= Autólogo

Neutropenia: 1= Si 2= No

Tratamiento: Radioterapia 1= Si 2= No Cirugía 1= Si 2= No

Quimioterapia:

Anti -TNF 1= Si 2= No Corticoides 1= Si 2= No Fludarabina 1= Si 2= No